

# Kansallisen narkolepsia- työryhmän loppuraportti 31.8.2011

RAPORTTI

.....

© THL

ISSN 1798-0089

2011

---

## Sisällys

1 Selvityksen tausta ja toimeksianto .....	4
2 Narkolepsian ilmaantuvuus ja kliininen kuva Suomessa .....	5
2.1 Narkolepsian ilmaantuvuus hoitoilmoitusrekisteriin perustuvassa analyysissä .....	5
2.2 THL:lle ilmoitetut haittaepäilyt narkolepsian ja Pandemrix -rokotteen välisestä yhteydestä.....	7
2.3 Pandemrix-rokotuksen jälkeen ilmenneiden narkolepsiatapausten taudinkuvan erityispiirteet .....	8
3 Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian syy-seuraus-suhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset .....	9
3.1 Epidemiologiset tutkimukset Suomessa.....	9
3.2 Ruotsissa tehdyt epidemiologiset tutkimukset.....	15
3.3 VAESCO tapaus-verrokkitutkimus.....	15
3.4 Muissa maissa tehtävät tutkimukset.....	16
3.5 Immunogeneettiset tutkimukset.....	16
3.6 Virustutkimukset.....	17
4 EU-viranomaisten toimenpiteet ja päätelmät .....	19
5 Avoimet kysymykset - miten tutkimus- ja selvitystyö jatkuu tästä eteenpäin.....	21
5.1 Epidemiologiset tutkimuslinjat .....	21
5.2 Immunogeneettiset tutkimuslinjat.....	21
5.3 Muut tutkimuslinjat.....	22
6 Yhteenveto ja johtopäätökset .....	23
7 Lähdeluettelo.....	25
Liite 1. Narkolepsian tapausmääritelmän kriteerit Brighton collaboration ja European Narcolepsy Network-verkoston mukaan määriteltyinä.....	26
Liite 2. Taulukko kansallisen narkolepsiatyöryhmän kansainvälisillä foorumeilla esittämistä ja erityisesti viranomaisille toimittamista materiaaleista.....	27

---

# 1 Selvityksen tausta ja toimeksianto

Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) pääjohtaja asetti 10.9.2010 työryhmän, jonka tehtävänä on selvittää, onko Suomessa vuoden 2010 aikana havaitulla lasten narkolepsiatapausten lisääntymisellä ja syksystä 2009 alkaen Pandemrix-rokotteella toteutetun pandemiarokotuskampanjan välillä syy-yhteyttä. Pääjohtaja pyysi Suomen Unitutkimusseuraa ja Suomen Lastenneurologiyhdistystä ehdottamaan jäsenistöstään sopivia asiantuntijoita työryhmän jäseniksi. Näiden ehdotusten perusteella työryhmään kutsuttiin seuraavat THL:n ulkopuoliset henkilöt, jotka suostuivat tehtävään: LT Päivi Olsén, Oulun yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä, dosentti Christer Hublin, Työterveyslaitoksesta, dosentti Sari-Leena Himanen, Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Kuvantamiskeskusliikelaitoksen Kliinisen neurofysiologian yksiköstä, dosentti Turkka Kirjavainen Helsingin yliopistollisen keskussairaalan Naisten- ja lastentautien tulosyksiköstä, dosentti Markku Partinen Helsingin uniklinikalta ja LT Outi Saarenpää-Heikkilä Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenneurologian yksiköstä. Sosiaali- ja terveysministeriön edustajana ryhmässä toimi lääkintöneuvos Merja Saarinen 31.12.2010 asti. THL:n tutkijoista pääjohtaja nimesi työryhmän puheenjohtajaksi dosentti Terhi Kilven THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osastolta, sihteeriksi LT Hanna Nohynek THL:n Rokotusohjelmayksiköstä, ja muiksi jäseniksi dosentti Jukka Jokisen THL:n Rokotetutkimusyksiköstä, tutkimusprofessori Ilkka Julkusen THL:n Virusinfektioyksiköstä sekä tutkimusprofessori Outi Vaaralan THL:n Immuunivasteyksiköstä.

Työryhmän tuli kuulla alan asiantuntijoita ja sillä oli lupa työskennellä myös jaostoina. Työryhmää pyydettiin tekemään ehdotuksia asian selvittämiseksi tehtävistä kansallisista ja kansainvälisistä tutkimuksista sekä seuraamaan THL:n asian selvittämiseksi tekemien tutkimusten etenemistä ja lisäksi seuraamaan ja arvioimaan THL:n, lääkeviranomaisten ja tutkijoiden pandemiarokotteista ja narkolepsiasta sekä näiden mahdollisesta yhteydestä tuottamaa tietoa.

Asettamiskirjeen mukaisesti työryhmän antoi THL:n pääjohtajalle väliraportin työnsä etenemisestä ja päätelmistä 31.1.2011 mennessä (1). Loppuraportti oli tarkoitus julkaista työn valmistuttua viimeistään 31.8.2011. Työryhmä kokoontui yhteensä 8 kertaa. Työryhmän THL:n ulkopuoliset jäsenet osallistuivat lisäksi narkolepsiatapausten diagnoosien osuvuuden kliiniseen arviointiin.

---

## 2 Narkolepsian ilmaantuvuus ja kliininen kuva Suomessa

Narkolepsia on oireyhtymä, jonka keskeinen ja vallitseva oire on unihäiriö, jolle on luonteenomaista pakonomainen päiväaikainen väsymys ja katapleksia. Katapleksia tarkoittaa tunnereaktioihin liittyviä äkillisiä lihasvoiman menetykskohtauksia. Tarkempaa taustatietoa narkolepsiasta tautina, sen diagnosoinnista sekä ilmaantuvuudesta Suomessa ja muualla maailmassa on saatavissa työryhmän väliraportista (1). Väliraportissa on myös kuvattu H1N1-pandemian torjuntaan käytettyjä rokotetyppejä ja niiden käyttöä pandemian aikana eri maissa.

### 2.1 Narkolepsian ilmaantuvuus hoitoilmoitusrekistereihin perustuvassa analyysissä

Aloittaessaan selvitystään työryhmä kartoitti THL:n ylläpitämän valtakunnallisen hoitoilmoitusrekisterin avulla narkolepsian esiintymistä Suomessa aiempina vuosina. Taulukossa 1 on kuvattu sairaaloiden poistoilmoitusrekistereihin narkolepsian päädiagnoosilla G47.4 ensimmäistä kertaa ilmoitetut potilastapaukset vuosilta 2006-2009. Niistä ilmenee, että narkolepsian kokonaisilmaantuvuus on ollut jo useamman vuoden ajan lievässä kasvussa. Lasten ja nuorten narkolepsia on kuitenkin ennen vuotta 2009 ollut hyvin harvinaista. Sen ilmaantuvuus on ollut alle 1 tapaus 100 000 lasta/nuorta kohden vuodessa.

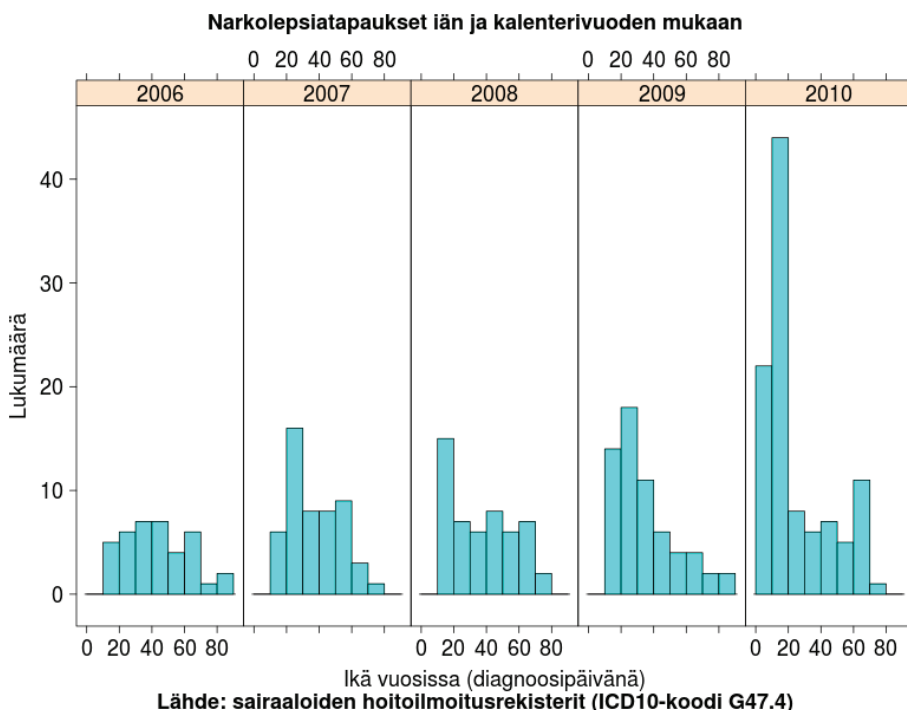
Suomen sairaaloissa asetetut diagnoosit kertyvät valtakunnalliseen hoitoilmoitusrekisteriin viiveellä. Tästä syystä THL lähetti tarvittavat tutkimusluvut saatuaan pyynnön sairaanhoitopiireihin 19.10.2010 sekä toistamiseen 16.12.2010 saadakseen mahdollisimman ajantasaisen tiedon siitä, kuinka monta uutta narkolepsia-diagnoosia (ICD-koodi G47.4) kussakin sairaalassa oli asetettu vuoden 2010 aikana. Tietotoimitusten ja sairaanhoitopiirikohtaisten tarkistusten perusteella saadut diagnoosilukumäärät on esitetty Taulukon 1 vuoden 2010 sarakkeessa.

**Taulukko 1. Narkolepsiadiagnoosit (G47.4) iän (vuosina) ja kalenterivuoden mukaan Suomessa vuosina 2006-2010.**

<b>Ikäryhmä</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>
<b>0-4</b>	0	0	0	0	0
<b>5-9</b>	0	0	0	0	19
<b>10-14</b>	2	1	4	4	31
<b>15-19</b>	3	4	9	5	15
<b>20-24</b>	3	9	4	14	2
<b>25-29</b>	2	8	3	7	6
<b>30-34</b>	5	5	4	7	3
<b>35-39</b>	1	3	4	5	4
<b>40-44</b>	6	3	3	3	3
<b>45-49</b>	2	4	3	3	4
<b>50-54</b>	2	4	3	3	1
<b>55-59</b>	3	5	4	2	3
<b>60-64</b>	3	2	6	1	7
<b>65-69</b>	3	2	2	3	4
<b>70-74</b>	0	0	1	0	2
<b>75-79</b>	1	1	1	2	0
<b>80-</b>	2	0	0	2	0
<b>Yhteensä</b>	38	51	51	61	104

Ikä (vuosina) ensimmäisen päädiagnoosin (G47.4) asettamishetkellä. Vuoden 2006-2009 luvut ovat peräisin valtakunnallisesta hoitoilmoitusrekisteristä ja vuoden 2010 luvut sairaaloista suoraan saaduista tiedoista.

Tarkempi ikäryhmäkohtainen tarkastelu osoitti, että narkolepsiaa oli ilmaantunut odotusarvoa enemmän erityisesti 5-19 -vuotiaiden keskuudessa. Tämän vuoksi työryhmä keskittyi aluksi varmistamaan Pandemrixin käyttöön liittyvän haittasignaalin nimenomaan lasten ja nuorten keskuudessa ja vasta sen jälkeen aikuisten keskuudessa.



## 2.2 THL:lle ilmoitetut haaitapäälyt narkolepsian ja Pandemrix -rokotteen välisestä yhteydestä

THL sai toukokuussa 2010 ensimmäisen terveydenhuollon ammattilaisen tekemän ilmoituksen Pandemrix-rokottamisen jälkeen ilmaantuneesta narkolepsiasta. THL:n ylläpitämään valtakunnalliseen rokotusten haaitarekisteriin on 25.8.2011 mennessä tehty yhteensä 98 haaitapäälyilmoitusta narkolepsiatapauksesta Pandemrix -rokottamiseen liittyen. Näistä 78 tapauksella on narkolepsia-katapleksian kliininen taudinkuva ja 20 tapauksella taudinkuvana narkolepsia ilman katapleksiaa. Diagnostiset tutkimukset on saatettu päätökseen valtaosalla ilmoitetuista haaitatapauksista. Viiden tapauksen osalta tutkimukset olivat vielä kesken ja diagnoosi siten vielä varmistumatta. Ilmoitetuista tapauksista naisia on 50 ja miehiä 48. Alle 20-vuotiaita ilmoitettujen tapausten joukossa on 89, 20-vuotiaita tai sitä vanhempia yhdeksän. Nuorin ilmoitetuista sairastuneista oli rokotettaessa 4 vuoden 6 kuukauden ikäinen. Ilmoitettujen tapausten keski-ikä oli rokotettaessa 13 vuotta 6 kuukautta ja mediaani-ikä 12 vuotta 3 kuukautta. Tietoja tarkemmasta ajallisesta yhteydestä Pandemrix-rokottamiseen oli käytettävissä 80 tapauksen osalta. Viive rokotusajankohdasta oireen ilmaantumiseen oli keskimäärin 2.8 kuukautta (mediaani 2 kk) ja se vaihteli alle vuorokaudesta 16 kuukauteen.

---

## 2.3 Pandemrix-rokotuksen jälkeen ilmenneiden narkolepsiatapausten taudinkuvan erityispiirteet

Pandemrix-rokotuksen jälkeen ilmaantuneen narkolepsian taudinkuvaa on verrattu muualta maailmalta kuvattuihin lapsuudessa tai nuoruudessa sairastuneiden narkolepsiapotilaiden taudinkuvaan. Pian Pandemrix-rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneilla lapsilla ja nuorilla sairauden alku on tyypillisesti ollut nopea. Katapleksia on alkanut usein samanaikaisesti poikkeavan väsymyksen kanssa. Painajaiset ja huonolaatuinen yöuni ovat tavallisia oireita. Myös ärtyneisyyttä sekä haastavaa käyttäytymistä esiintyy keskimäärin yli puolella potilaista. Oireet ovat voineet olla niin vaikeita, että on jouduttu turvautumaan psykiatriseen sairaalahoitoon. Tällainen ei näytä kuitenkaan liittyvän ainoastaan rokotuksen jälkeen puhjenneeseen narkolepsiaan. Vastaavia oireita on kuvattu myös muissa aiemmin nuorista narkolepsiapotilaista julkaistuissa aineistoissa, joissa sairastuneet eivät ole saaneet H1N1-rokotetta. Vaikuttaa siltä, että lapsena tai nuoruudessa alle 17-vuotiaana sairastuneiden narkolepsian oireet ovat keskimäärin selvästi voimakkaampia kuin myöhemmällä iällä alkaneessa narkolepsiassa. Yhtenä tyypillisenä piirteenä on painon nousu etenkin sairauden alussa. Painon nousu liittyy aiempien tutkimusten mukaan suoraan narkolepsiaan ja toisaalta katapleksian hoidossa käytettäviin lääkkeisiin.

Pandemrix-rokotuksen jälkeen sairastuneiden lasten/nuorten narkolepsian oireiden kehittymistä ei voi vielä luotettavasti ennustaa. Koska nyt sairastuneiden tapausten sairauden alku muistuttaa yleensä lapsena ja nuorena alkavaa narkolepsiaa voidaan olettaa, että myös ennuste olisi samantapainen.



---

# 3 Pandemrix-rokotuksen ja narkolepsian syy-seuraussuhteen selvittämiseksi tehdyt tutkimukset

## 3.1 Epidemiologiset tutkimukset Suomessa

Tutkiakseen narkolepsian yhteyttä pandemiarokotukseen työryhmä valitsi ns. taaksepäin katsovan väestöpohjaisen kohorttitutkimusasetelman, jossa rekistereistä saatavan tiedon avulla verrattiin narkolepsian ilmaantuvuutta rokotetuilla ja rokottamattomilla. Tätä varten tarvittiin väestöpohjaista tietoa pandemiarokotuksista sekä erikoissairaalakäynteihin perustuvia tietoja uusista narkolepsiatapauksista.

### 3.1.1 Pandemiarokotuskattavuus

Työryhmän selvitystä varten pandemiarokotustiedot kerättiin syksyn 2010 aikana kaikista julkisen perusterveydenhuollon toimipisteistä yhteistyössä potilastietojärjestelmätoimittajien kanssa. Työryhmän käyttöön hankitut ikä- ja paikkakuntaakohtaiset väestömäärät perustuivat väestörekisterikeskuksen tietoihin. Koska syksyn 2010 tiedonkeruun perusteella osassa terveyskeskuksista rokotuskattavuus ilmeni poikkeuksellisen alhaisena, rokotustietojen keruu toistettiin osassa Suomen terveyskeskuksia kevään 2011 aikana, ottamalla huomioon myös epätavanomaiset rokotustietojen kirjauskäytännöt. Ikäryhmäkohtaiset kattavuusluvut on esitetty Taulukossa 2. Suomessa annettiin yhteensä 2,76 miljoonaa Pandemrix-annosta. Keskimääräinen rokotuskattavuus oli 51,6 %. Kattavuus vaihteli nuorten aikuisten suhteellisen matalasta kattavuudesta (31,7 %) varhaisteinien korkeaan kattavuuteen (81,9 %).

**Taulukko 2. Ikäryhmäkohtainen pandemiarokotuskattavuus Suomessa  
H1N1-influenssapandemian aikana vuonna 2009-2010.**

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Rokotetut<sup>1</sup></b>	<b>Kaikki<sup>2</sup></b>	<b>% osuus</b>
<b>0-4</b>	221297	298114	74·2
<b>5-9</b>	232023	287786	80·6
<b>10-14</b>	247720	302423	81·9
<b>15-19</b>	189247	334636	56·6
<b>20-24</b>	104535	324472	32·2
<b>25-29</b>	109387	344634	31·7
<b>30-34</b>	133026	337970	39·4
<b>35-39</b>	130096	310768	41·9
<b>40-44</b>	149077	358754	41·6
<b>45-49</b>	160040	378341	42·3
<b>50-54</b>	168853	378037	44·7
<b>55-59</b>	189854	388165	48·9
<b>60-64</b>	220640	396886	55·6
<b>65-69</b>	149071	258319	57·7
<b>70-74</b>	131876	225043	58·6
<b>75-79</b>	101793	179671	56·7
<b>80-</b>	122791	247408	49·6
<b>Yhteensä</b>	2761326	5351427	51·6

Lähteet: <sup>1</sup> Suomalaisen terveystieteiden tutkimuskeskusten sähköiset potilastiedot,

<sup>2</sup> Suomen väestörekisteri

Ikä (vuosina) rokotushetkellä.

### 3.1.2 Narkolepsian alkamisajankohta ja diagnoosin varmistaminen

Jotta voitiin olla varmoja erikoissairaanhoidon rekistereistä kerätyn diagnoositiedon oikeellisuudesta, THL pyysi sairaaloista kaikkien rekistereihin merkittyjen narkolepsiatapausten sairaskertomustiedot vuosilta 2009 ja 2010. Sairaaloista kerättyjen diagnoositietojen perusteella tarkempi potilasasiakirjojen tarkastelu tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa rajattiin 1990 jälkeen syntyneisiin.

Kaksi työryhmään kuuluvaa narkolepsia-asiantuntijaa arvioivat toisistaan riippumattomasti narkolepsiatapausten diagnoosit kansainvälisesti sovittujen niin kutsuttujen Brighton collaboration –järjestön ([www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org)) kriteereiden perusteella (Liite 1). Näiden kriteereiden mukaan asetettu narkolepsian diagnoosin paikkaansapitävyys luokitellaan varmuusasteen mukaan asteikolla 1 – 3. Oma luokkansa on myös tapauksille, jotka eivät täytä narkolepsialle asetettuja kriteereitä sekä tapauksille, joiden osalta kliiniset tiedot ovat niin puutteellisia, että diagnoosia ei voida varmistaa sen paremmin kuin hylätäkään. Niiltä osin, joilta kahden asiantuntijan arviota olivat eriäviä, kolmen työryhmään kuuluvan narkolepsia-asiantuntijan raati arvioi tapaukset vielä erikseen ja varmensi diagnoosin.

Narkolepsiaoireiden alkamisen ajankohta haluttiin määrittää mahdollisimman tarkasti. Tähän käytettiin sekä sairaaloista että perusterveydenhuollosta saatuja potilasasiakirjoja. Perusterveydenhuoltoon katsottiin kuuluvaksi kouluterveydenhuolto, terveyskeskukset sekä yksityiset lääkäriasemat. Narkolepsian alkamisajankohta määriteltiin neljällä eri tavalla: sen perusteella 1) milloin lapsi/nuori itse tai hänen vanhempansa muisti poikkeuksellisen päiväväsyyksen alkaneen; 2) milloin potilastiedoissa oli terveydenhoitajan, sairaanhoitajan tai lääkärin tekemä ensimmäinen merkintä potilaan poikkeuksellisesta päiväaikaisesta väsymyksestä; 3) milloin lapsi/nuori lähetettiin erikoissairaanhoidon piiriin tarkempiin jatkotutkimuksiin; sekä 4) milloin narkolepsian diagnoosi G47.4 asetettiin. Näistä neljästä alkamisajankohdan määritelmästä ajankohtaa 2) käytettiin pääanalyyseissä narkolepsian alkamisajankohdan määrittelyyn. Muut ajankohdat olivat tärkeitä, jotta voitiin tutkia, miten narkolepsiaan liittyvä mediahuomio loppuvuodesta 2010 vaikutti narkolepsiapotilaiden hoitoon hakeutuvuuteen.

---

### 3.1.3 Rokotus- ja narkolepsiarekisteritietojen laadun varmistus lasten ja nuorten osalta

Varmistaakseen sen, että tutkimusta varten kerätyt rokotus- ja narkolepsiarekisteritiedot olisivat mahdollisimman kattavat, THL pyysi väestörekisterikeskuksesta tuhannen 4-19-vuotiaan henkilön satunnaisotoksen. Näiden henkilöiden pandemiarokotustiedot tarkistettiin keväällä 2011 puhelimitse kotipaikkakunnan terveystieteiden keskukselta. Puhelinhaastattelujen perusteella saatujen tietojen vertailu valtakunnallisen sähköisen rekisterin tietoihin osoitti eroavaisuutta vain neljän henkilön rokotustiedoissa (rokotustieto löytyi potilasmerkinnöistä, muttei rekisteritiedoista). Yhtään virheellistä merkintää ei löytynyt narkolepsiaan sairastuneiden joukosta. Tämän perusteella tutkimusta varten kerättyä pandemiarokotusrekisteriä voidaan pitää kattavana tämän selvitystyön tarpeisiin.

Vuoden 2010-2011 vaihteessa suoraan sairaaloista kerättyjen G47.4-diagnoositietojen kattavuutta vertailtiin valtakunnallisen hoitoilmoitusrekisterin alustaviin tietoihin vuoden 2010 osalta. Alustavista hoitoilmoitusrekisterin tiedoista (tilanne heinäkuussa 2010) löytyi yksi 4-19-vuotias narkolepsiatapaus, joka puuttui THL:n suoraan sairaaloista kerätyistä diagnoositiedoista, joten myös sairaaladiagnoosikeräystä voidaan pitää tutkimuksen tarpeisiin kattavana. Tulevina vuosina THL tulee jatkuvasti päivittämään selvitystyötä varten tehdyn kohorttitutkimuksen tuloksia, sitä mukaa kun diagnoositietoa valtakunnalliseen hoitoilmoitusrekisteriin kertyy.

### 3.1.4 Analyysisuunnitelma ja -menetelmät

Pääasiallinen seuranta-aika määriteltiin etukäteen kirjatun tutkimussuunnitelman mukaan välille 1.1.2009 - 15.8.2010. Seuranta-ajan rajaaminen elokuuhun 2010 tehtiin siltä varalta, että narkolepsiasignaalin synnyttämä julkisuus olisi lisännyt diagnoosiherkkyttä erityisesti rokotettujen joukossa ja siten synnyttänyt arviointiin harhaa.

Taudin ilmaantuvuus laskettiin jakamalla tapausten lukumäärä seuranta-ajalla. Tutkimuksessa seurattiin 915 854:ä vuosina 1991-2005 syntynyttä lasta ja nuorta. Näistä 688 566 rokotettiin Pandemrix-rokotteella, pääosin marras-joulukuussa 2009. Rokottamattomien seuranta-aika muodostui kaikkien 915 854 seurattavien ajasta ennen marraskuuta 2009 sekä rokottamattomien 227 288:n ajasta marraskuun 2009 jälkeen. Rokotettujen seuranta-aika muodostui 688 566 rokotetun ajasta jälkeen rokotuksen riippuen heidän rokotusajankohdastaan.

Rokotettujen ja rokottamattomien eroa ja sen merkitsevyyttä narkolepsian ilmaantuvuudessa vertailtiin Poisson-regressiomallilla. Pandemiarokotustietoa käytettiin mallissa aikariippuvana altisteena, tarkoittaen, että tutkittava siirtyi ei-

altistuneesta altistuneeseen tilaan rokotushetkellä. Narkolepsiaoireiden alkamismäärittelystä riippuen (ks. 4.1.2) narkolepsiatapaukset ryhmiteltiin rokotettuihin ja rokottamattomiin sen perusteella olivatko tapaukset rokotettuja vai eivät narkolepsiaoireiden alkamishetkellä. Rokotettujen ja rokottamattomien seuranta-aikaa käytettiin mallissa painokertoimena. Rokotteeseen liitetty lisääntynyt narkolepsiariski laskettiin pääanalyysin perusteella saadusta kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta rokotetuilla, josta vähennettiin kumulatiivinen ilmaantuvuus, joka olisi ollut odotettavissa samana seuranta-aikana ilman rokotusta.

### **3.1.5 Narkolepsiaan sairastumisen riski lapsilla ja nuorilla**

Tutkimusta varten kerätyn rekisteritiedon sekä potilasasiakirjojen tarkastelun perusteella vuosina 2009-2010 Suomessa sairastui ICD tautiluokituksen G47.4 koodin mukaiseen narkolepsiaan 71 iältään 4-19-vuotiasta lasta ja nuorta. Kaikkien sairastuneiden sairauskertomukset olivat työryhmän käytössä. Asiantuntija-arvion perusteella narkolepsian diagnoosi varmistettiin 67:llä. Tapauksista 33 oli tyttöjä/naisia, 34 poikia/miehiä.

Varmistetuista tapauksista 64:llä ensimmäinen dokumentoitu kontakti terveydenhuoltoon osui aikavälille 1.1.2009 - 31.12.2010, joista 57 hakeutui hoitoon pandemiarokotuksen jälkeen, pääosin alkuvuonna 2010.

Pääanalyysisuunnitelman mukaisesti määriteltynä (ensimmäinen kirjattu kontakti terveydenhuoltoon) narkolepsian ilmaantuvuus tutkimuksen pääasiallisena seuranta-aikana (1.1.2009 - 15.8.2010) oli rokotetuilla 12,7-kertainen rokottamattomiin nähden (havainnon 95 %:n luottamusväli 6.1-30.8). Rokotteeseen liitetty lisääntynyt narkolepsiariski oli kuusi narkolepsiatapausta sataa tuhatta rokotettua kohden. Havaittu narkolepsian ilmaantuvuuden lisääntyminen rokotuksen jälkeen on merkitsevä, ja näin se vahvistaa tammikuussa julkistetun alustavan tuloksen.

**Taulukko 3. Suhteellinen narkolepsiaan sairastumisen riski Pandemrix-rokotetuilla ja rokottamattomilla lapsilla ja nuorilla kahden eri seuranta-ajan suhteen tarkasteltuna.**

Uusien varmistettujen narkolepsiatapausten ilmaantuvuus							
Seuranta-aika	Narkolepsiatapaukset		Seurantavuodet		Suhteellinen riski		
	Ei rokotetut	Rokotetut	Ei rokotetut	Rokotetut	Riskisuhde	95% LVA	95% LVY
Ensikontakti 2009-01-01 - 2010-12-31	7	57	1069247	762461	11·4	5·6	27·5
Ensikontakti 2009-01-01 – 2010-08-15 <sup>1</sup>	7	46	986195	510874	12·7	6·1	30·8

Tehdyn herkkyysanalyysin perusteella taudin alkamisajankohdan tai seuranta-ajan määrittelyllä muulla tavoin ei todettu olevan merkittävää vaikutusta tulokseen. Riskisuhde pysyi johdonmukaisesti selvästi kohonneena, mikä edelleen vahvistaa narkolepsian yhteyttä Pandemrix-rokotukseen.

### 3.1.6. Narkolepsiaan sairastumisen riski aikuisilla

Kevään ja kesän 2011 aikana vastaavanlainen tiedonkeruu, arviointi ja -analyysi suoritettiin myös aikuispotilaiden osalta sillä poikkeuksella, että ensikontaktitietoja ei ollut aikuisten kohdalla työryhmän käytettävissä. Valtakunnallisen sairaaloiden poistoilmoitusrekisterin ja sairaaloiden omien rekisterien kartoituksen avulla löytyi yhteensä 94 aikuista, joille oli asetettu diagnoosi G47.4 vuosien 2009-2010 aikana. Näistä asiantuntijavarmistuksen jälkeen todellisiksi Brightonin collaboration -kriteerit täyttäviksi narkolepsiatapauksiksi jäi ainoastaan 27. Lisäksi suurimmalla osalla näistä oireet olivat alkaneet jo vuosia ennen diagnoosia. Seitsemällä varmistetulla tapauksella oireet olivat alkaneet vuosina 2009-2010, joista ainoastaan yhdellä Pandemrix-rokottamisen jälkeen. Näin aikuisten rokotettujen suhteelliseksi riskiksi rokottamattomiin verrattuna saadaan 0,9 ja havainnon 95 % luottamusväliksi

0-5,4. Tämä tulos viittaa vahvasti siihen, ettei aikuisilla Pandemrix-rokottamiseen liittynyt narkolepsiaan sairastumisen riskiä.

## **3.2 Ruotsissa tehdyt epidemiologiset tutkimukset**

Ruotsin lääkevirasto (Läkemedelsverket, LVM) tiedotti narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välisestä yhteydestä ensimmäistä kertaa 16.8.2010 (2). Sen jälkeen LMV käynnisti hyvin samankaltaisen rekisteripohjaisen sairastapauksia ja pandemiarokotuksia kartoittavan epidemiologisen selvitystyön kuin mitä Suomessa on tehty sillä erolla, että löydettyjen narkolepsia-diagnoosin saaneiden potilaiden sairauskertomuksia ei alistettu asiantuntijoiden arvioon diagnoosin varmistamiseksi. Sen tulokset julkaistiin maaliskuussa 2011 (3): rokottamiseen liittyvä riskisuhde vuoden 1990 jälkeen syntyneillä lapsilla ja nuorilla oli 4.19 (95% luottamusväli 1.76-12.1).

Rekisteripohjaisen tutkimuksen lisäksi LMV käynnisti ns. tapaus selvityksen, jossa se keskittyi 132 vuosina 2009-2010 narkolepsiaan sairastuneen potilaskertomusten asiantuntija-arvioon ja siten yhteyden voimakkuuden tarkempaan määrittelyyn. Tutkimusaineisto koostui yhteensä 87 narkolepsia-katapleksiatapauksesta, jotka olivat 19-vuotiaita tai sitä nuorempia. Näistä 81:lla oireet olivat alkaneet seuranta-aikana, ja näistä 69 (85 %) oli saanut Pandemrix-rokotteen ennen oireiden alkamista. Ruotsissa sairastuneiden ensioireet kasautuivat ajallisesti vuoden 2009 viimeiselle neljännekselle ja vuoden 2010 ensimmäiselle neljännekselle. Kesäkuussa 2011 julkaistussa LMV:n loppuraportissa todettiin, että narkolepsiaan sairastumisen riski rokotettujen keskuudessa oli 4.2 sataa tuhatta lasta/nuorta kohden vuodessa, kun rokottamattomien riski oli 0.64/100 000 (4). Laskennallisesti narkolepsian ilmaantuvuus Ruotsissa oli 6.6-kertainen rokotettujen lasten ja nuorten keskuudessa rokottamattomiin verrattuna. Rokottamisen aiheuttama narkolepsiatapausten lisäys oli siten 3.6 jokaista 100 000 rokotettua kohti. Yhteenvedossään LMV toteaa, että vaikka tutkimusten riskisuhteen suuruudessa on eroa, molemmat tukevat sitä käsitystä, että rokottamisen ja narkolepsiaan sairastumisen välillä on yhteys.

## **3.3 VAESCO tapaus-verrokkitutkimus**

Suomi osallistuu yhdessä seitsemän muun Euroopan maan kanssa eurooppalaisen VAESCO-verkoston (Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication) kautta narkolepsiaan sairastumisen riskitekijöitä kartoittavaan tapaus-verrokkitutkimukseen. Euroopan tartuntatautiviraston rahoittama ja kansainvälisen Brighton collaboration -järjestön koordinoima VAESCO-verkosto esitteli alustavia

---

tuloksia tästä tapaus-verrokkitutkimuksesta Euroopan lääkeviraston järjestämässä asiantuntijakokouksessa heinäkuussa 2011. Alustavien tulosten perusteella yhteys narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välillä vahvistui Suomen osalta. Muissa VAESCON väliraporttia varten toimitetuissa aineistoissa Pandemrix-rokotteella rokotettujen määrä 4-19-vuotiaiden ikäryhmässä oli toistaiseksi niin alhainen, ettei johtopäätöksiä yhteyden olemassaolosta tai sen puuttumisesta voitu vielä tehdä. VAESCO-tutkimus jatkuu edelleen, ja sen toivotaan tuovan lisävalaistusta siihen, ilmeneekö Pandemrixin ja narkolepsian välillä yhteys johdonmukaisesti myös muualla kuin Pohjoismaissa.

### **3.4 Muissa maissa tehtävät tutkimukset**

Norjassa ja Ranskassa on myös raportoitu odotettua enemmän narkolepsiatapauksia Pandemrix-rokotetta saaneilla lapsilla ja nuorilla, mutta rokottamattomia koskevan tiedon puuttuessa yhteyttä rokotteeseen ei voida vielä luotettavasti arvioida. (5, 6). Pandemrixin myyntiluvan haltija, GlaxoSmithKline, tekee tutkimusta Kanadassa, jossa käytettiin laajasti Pandemrixia vastaavaa rokotetta Arepanrixia. Euroopan lääkeviraston EMAn mukaan GlaxoSmithKlinea on pyydetty tekemään sekä ei-kliinisiä että kliinisiä tutkimuksia Pandemrix-rokotteen ja narkolepsian välisen yhteyden edelleen selvittämiseksi. On mahdollista, että muissakin Pandemrix-rokotetta käyttäneissä maissa on käynnistetty epidemiologisia tutkimuksia, mutta tietoa tutkimusten aikatauluista tai alustavista tuloksista ei ole tätä loppuraporttia kirjoitettaessa julkisesti saatavilla.

### **3.5 Immunogeneettiset tutkimukset**

Vuoden 2011 aikana THL:n immuunivasteyksikkö otti vastaan tutkimusnäytteitä 41 narkolepsiaan sairastuneelta potilaalta eri puolelta Suomea. Näistä verinäytteistä tutkittiin narkolepsiaan aiemmin liitetyn riskialleelin (HLA DQB1\*0602) esiintyvyyttä. Kaikilla 41 potilaalla, joilla narkolepsian puhkeaminen on liitetty Pandemrix-rokotteeseen, esiintyy HLA DQB1\*0602 -riskialleeli. Tutkituilla potilailla ei esiinny HLA DQB1\*0603 -alleelia, jonka on aiemmin esitetty suojaavan narkolepsialta.

HLA DQ -molekyylit osallistuvat antigeenisten kohdemolekyylien esittelyyn valkosoluille (T-lymfosyytit) ja säätelevät siten immuunivasteen kehittymistä. Voimakas yhteys tiettyyn HLA DQ -alleeliin, kuten narkolepsiassa HLA DQB1\*0602 -alleeliin, kertoo immuunijärjestelmän merkittävästä roolista taudin synnyssä. Tällöin immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttava rokote voisi myötävaikuttaa narkolepsian kehittymiseen, vaikka sellaista ei koskaan aiemmin olekaan havaittu



.....

pandemiarokotteen tai minkään muun rokotteen kohdalla. Pandemrix-rokotteeseen liitetty narkolepsia on HLA-riskiperimän suhteen samankaltainen kuin narkolepsia, joka syntyy ilman altistumista Pandemrix-rokotteelle. Geneettiset tutkimukset jatkuvat edelleen ja tutkimusten tarkoituksena on tarkemmin selvittää mahdollisia muita riskigenejä, jotka ovat voineet myötävaikuttaa Pandemrix-rokotteeseen liitetyn narkolepsian kehittymiseen.

Kerätystä verinäytteistä tutkittiin vasta-ainemuodostusta Pandemrix-rokotteen tehosteainetta eli adjuvanttia kohtaan ja rokotteen virusproteiineja kohtaan. Aiemmassa kirjallisuudessa on esitetty, että skvaleeni-pitoinen adjuvantti (MF59) ei ihmisellä aiheuta vasta-ainemuodostusta rokotuksen jälkeen. (7) THL:n immuunivasteyksikössä tehdyt havainnot kuitenkin viittaavat siihen, että Pandemrix-rokotteen skvaleeni-pitoinen AS03-adjuvantti voi saada aikaan vasta-ainemuodostuksen.

Alustavat tutkimukset osoittavat, että Pandemrix-rokotteen sisältämään AS03-adjuvanttiin sitoutuvia vasta-aineita on syntynyt terveillä koehenkilöillä toistuvan rokottamisen seurauksena. Lisäksi tehdyissä kokeissa noin neljäsosalla narkolepsiaan sairastuneista lapsista on todettu Pandemrix-rokotteen adjuvanttiin sitoutuvia vasta-aineita. Toistaiseksi ei tiedetä liittyvätkö nämä vasta-aineet taudin riskiperimään, jolloin rokote olisi aiheuttanut vasta-ainemuodostusta nimenomaan henkilöillä, joilla on narkolepsian riskiperimä. Adjuvanttiin sitoutuvat vasta-aineet voivat liittyä myös itse tautiin eli narkolepsiaan, jolloin rokote voisi vahvistaa tautiin liittyvää immuunivastetta.

Edellä kuvattujen tutkimusten lisäksi THL on tutkinut soluvälitteisen immuunivasteen ominaisuuksia Pandemrix-rokotteen komponentteja kohtaan narkolepsiaan sairastuneilla potilailla ja verrokeilla. Nämä tutkimukset ovat kuitenkin kesken. Niiden tuloksista pyritään raportoimaan mahdollisimman pian, viimeistään keväällä 2012.

THL on myös selvittänyt KELA:n tilastojen avulla muihin HLA DQ -alleleihin liittyvien tyypin 1 diabeteksen ja keliakian esiintyvyyttä vuosina 2008-2011. Alle 16-vuotiailla lapsilla ei ole havaittu ajallisesti Pandemrix-rokotukseen liittyviä muutoksia tyypin 1 diabeteksen tai keliakian esiintyvyydessä. Pandemrix-rokote ei siis näytä yleisemmin lisänneen immuunivälitteisten tautien riskiä lapsilla.

### 3.6 Virustutkimukset

Neljällä narkolepsiaan Pandemrix-rokotuksen jälkeen sairastuneella epäiltiin influenssan kaltaista ylähengitystieinfektiota vuoden 2009 sikainfluenssaepidemian aikana, mutta kenellekään heistä ei tehty mikrobiologisia tutkimuksia, jotka olisivat voineet varmistaa influenssan tai muun viruksen aiheuttaman taudin. Kenelläkään muulla narkolepsiaan sairastuneella ei ollut mikrobiologisesti varmistettua infektiota

.....

välittömästi ennen Pandemrix-rokotusta tai narkolepsian diagnostisointia. Suomen valtakunnalliseen Tartuntatautirekisteriin perustuvissa tarkasteluissa ei myöskään ole havaittu tavallisuudesta poikkeavaa mikrobi-infektioiden esiintyvyyttä Pandemrix-rokotusten aloittamista edeltävänä aikana tai samanaikaisesti rokotuksen kanssa tai välittömästi sen jälkeen lukuun ottamatta sikainfluenssaepidemiaa viikoilla 43-49/2009 ja hieman tavanomaista voimakkaampaa enterovirusinfektioaktiiviteettia syys-lokakuussa 2009.

Narkolepsiapotilailta ja verrokkihenkilöiltä kerättiin verinäytteitä tammikuun ja elokuun 2011 välisenä aikana, jolloin Pandemrix-rokotuksista oli kulunut n. 12-18 kk. Näytteiden ottoa on edeltänyt sikainfluenssan aiheuttama ensimmäinen epidemia-aalto loppuvuonna 2009 ja toinen epidemia-aalto vuoden 2010 lopussa - vuoden 2011 alussa. Seerumien vasta-ainetutkimukset ovat paljastaneet, että kaikilla narkolepsiapotilailla voidaan todeta sikainfluenssavasta-aineita merkinä aiemmin saadusta rokotuksesta. Vasta-ainetasot eivät ole poikkeavan korkeita tai matalia verrattuna muihin samanikäisiin henkilöihin. Keskimäärin vasta-ainetasot olivat korkeampia rokotevirusta kuin muita Suomessa kiertäviä sikainfluenssaviruskantoja vastaan viitaten nimenomaan Pandemrix-rokotuksen aikaansaamaan immuunisuojaan. Muissa tarkoissa tutkimuksissa etsittiin merkkejä itse sikainfluenssainfektion sairastamisesta. Tutkimuksessa analysoitiin voidaanko narkolepsiapotilaiden ja verrokkihenkilöiden seerumissa havaita immuunivaste kausi-influenssan (H3N2-viruksen) tai sikainfluenssan erästä virusosaa (NS1-proteiini) vastaan. Koska tätä virusosaa ei ole missään influenssarokotteessa, immuunivaste NS1-proteiinia vastaan olisi merkki aiemmin sairastetusta H3N2-kausi-influenssasta tai sikainfluenssainfektioista. Havaitsimme, että alle 10 %:lla narkolepsiapotilaista on vasta-ainemuodostusta sikainfluenssan NS1-proteiinia kohtaan. Verrokkihenkilöillä NS1-vasta-aineita oli suhteellisesti jopa hieman enemmän (n. 15 %).

Virologiset tutkimukset viittaavat siihen, että Pandemrix-rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneilla potilailla ei näytä esiintyneen pandeemisen H1N1-viruksen aiheuttamaa influenssainfektiota kuin vain yksittäisillä potilailla. Näin ollen tutkimuksen tulokset eivät viittaa siihen, että sikainfluenssainfektioilla olisi ollut merkittävä rooli Pandemrix-rokotukseen liitetyn narkolepsian synnyssä. Lisäksi narkolepsiapotilaiden immuunivaste Pandemrix-rokotteen influenssaviruskomponenttia vastaan näyttäisi tavanomaiselta ja siten normaalilta. Jatkotutkimuksissa pyritään selvittämään vielä muiden mikrobi-infektioiden kuten enterovirus- ja streptokokki-infektioiden mahdollista osuutta rokottamiseen liittyneen narkolepsian synnyssä.

---

## 4 EU-viranomaisten toimenpiteet ja päätelmät

Narkolepsiasignaalin tultua ilmi elokuussa 2010 Euroopan lääkevirasto (EMA) käynnisti Euroopan komission pyynnöstä Pandemrix-rokotteen arvioinnin selvittääkseen onko narkolepsiatapausten ja Pandemrix-rokotteen välillä yhteyttä. Tapauksia oli tuolloin raportoitu etupäässä Ruotsissa ja Suomessa. Pandemrix-influenssarokote oli ollut käytössä syyskuusta 2009 lähtien ja sillä oli rokotettu H1N1-influenssaa vastaan ainakin 30,8 miljoonaa eurooppalaista.

Euroopan komissio käynnisti nk. Artikla 20-prosessin. EMAn Lääkevalmistekomitean (CHMP) tehtävänä oli arvioida huolellisesti kaikki saatavilla oleva tieto määrittääkseen onko todisteita syy-yhteydestä. Osana tätä arviointia komitea myös tarkasteli narkolepsian yleistä taustaesiintyvyyttä eli normaalisti diagnosoitavien tapausten lukumäärää. VAESCO-konsortio toimitti taustaesiintyvyyttä kuvaavat lukemat yhteistyömaistaan, Suomi mukaan lukien. Lääkevalmistekomitea on työskennellyt yhdessä EU:n asiantuntijoiden kanssa arvioidakseen tämän mahdollisen rokotteen turvallisuuteen vaikuttavan tekijän ja sen merkityksen ja vaikutuksen Pandemrix-rokotteen hyöty-haitta suhteeseen. EMA on ollut yhteistyössä myös Tautien ehkäisyn ja valvonnan eurooppalaisen keskuksen (ECDC:n), kansainvälisten valvontaviranomaisten ja Maailman Terveysjärjestön (WHO:n) kanssa. Suomea EMAssa edustaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FiMEA.

EMA sai arviointinsa päätökseen 21.7.2011 (8). CHMP piti Suomessa ja Ruotsissa tehtyjä epidemiologisia tutkimuksia hyvin suunniteltuina ja katsoi, että tulokset osoittivat yhteyden Pandemrix-rokotteen ja narkolepsian välillä lapsilla ja nuorilla näissä maissa. Samanlaista riskiä ei ole havaittu muissa maissa, mutta sitä ei ole myöskään voitu poissulkea. CHMP totesi olevan todennäköistä, että rokotteella on ollut yhteisvaikutus geneettisten tai ympäristötekijöiden kanssa, mikä on voinut lisätä sairastumisriskiä narkolepsiaan ja että muut tekijät ovat voineet vaikuttaa tuloksiin. CHMP totesi myös, että useita tutkimusaloitteita on kehitteillä Euroopassa asian edelleen selvittämiseksi. CHMP totesi, että samankaltaisia epidemiologisia tutkimuksia kuin mitä Suomessa ja Ruotsissa on saatettu päätökseen ei ole tehty muualla maailmassa. Alustavat tulokset VAESCO-tutkimuksesta vahvistivat Suomessa todetun havainnon. VAESCO-tutkimuksen tuloksia CHMP piti kuitenkin alustavina, eikä niistä voitu tehdä johtopäätöksiä muiden maiden tilanteesta, koska Pandemrixin käyttö niissä maissa oli ollut vähäisempää.

Viranomaistoimenpiteenä EMA suosittelee, että alle 20-vuotiailla Pandemrixia tulee käyttää vain, jos kausi-influenssarokotetta ei ole saatavilla, ja jos H1N1-virusta vastaan tarvitsee suojaa esimerkiksi henkilö, jolla on vaara saada influenssan vakava

---

tautimuoto tai muita liitännäissairauksia (komplikaatioita). EMA vahvisti, että Pandemrixilla on yhteys harvinaisiin narkolepsiatapauksiin lapsilla ja nuorilla, mutta katsoi hyöty-haittasuhteen olevan kuitenkin yleisesti positiivinen.

EMAn arvion jälkeen myös WHO ja sen Rokotusturvallisuuskomitea (GACVS) ovat olleet yksimielisiä EMAn kannanoton kanssa (9).

---

# 5 Avoimet kysymykset - miten tutkimus- ja selvitystyö jatkuu tästä eteenpäin

Vaikka yhteys rokottamisen ja narkolepsian ilmaantumisen välillä on niin vahva, että se on johtanut lääkeviranomaisen suosittelemaan rokotteen käytön ehdollista rajaamista, jäljellä on paljon oleellisia, lisätutkimusta edellyttäviä kysymyksiä tuon yhteyden luonteesta.

## 5.1 Epidemiologiset tutkimuslinjat

### 5.1.1 Narkolepsiaan sairastuneiden seurantatutkimus

Tulevina vuosina THL tulee päivittämään selvitystyötä varten tehdyn kohorttitutkimuksen tuloksia sitä mukaa kun diagnoositietoa valtakunnalliseen hoitoilmoitusrekisteriin kertyy. On tärkeää seurata, jatkuuko narkolepsian lisääntyminen. Narkolepsiatutkijoiden tavoitteena on myös saada tarkempaa tietoa narkolepsian taudinkuvasta sekä sairauden ennusteesta. Kartoittamalla tarkkaan narkolepsiaa edeltäviä tekijöitä on tarkoituksena selvittää mitkä kaikki tekijät voivat altistaa ihmisen narkolepsialle ja mitkä tekijät voivat olla syynä narkolepsian puhkeamiselle.

## 5.2 Immunogeneettiset tutkimuslinjat

Tarkoituksena on selvittää onko Pandemrix-rokote lisännyt tyypin 1 diabetekseen ja allergioihin liittyviä vasta-aineita lapsilla, joilla on tyypin 1 diabeteksen riskiperimä. Selvitystyö on aloitettu kesäkuussa 2011 ja tulokset valmistunevat vuonna 2013.

THL:n ja Helsingin yliopiston yhteishankkeena tutkitaan Pandemrix-rokotteeseen liitetyn narkolepsian perinnöllisiä riskitekijöitä laajasti koko perimän kartoituksella.

---

### 5.3 Muut tutkimuslinjat

Sosiaali- ja terveysministeriön aloitteesta perustettu narkolepsian kliininen työryhmä kartoittaa lasten ja nuorten narkolepsian diagnostiikkaa ja hoitokäytäntöjä Suomessa tarkoituksenaan niiden yhdenmukaistaminen olemassa olevaan ja kertyvään näyttöön pohjaten.

Narkolepsiaa hoitavat lääkärit tekevät narkolepsian Narkolepsian patofysiologista tutkimusta (Narkolepsian patogeneesitutkimus – NARPA-projekti)tehdään myös osana kliinistä narkolepsiatutkimusta, joka tehdään narkolepsiaa hoitavien lääkäreiden toimesta yhteistyössä Helsingin uniklinikan, THLn, Helsingin yliopiston, Ruotsin Karoliinisen instituutin ja Lausannen yliopiston kanssa. Osana tätä projektia on alkamassa myös kokeellisia tutkimuksia, joissa on tarkoitus selvittää narkolepsian syntymekanismeja. Tässä kliinisessä tutkimuksessa kartoitetaan laajemmin erilaisia narkolepsian syntyyn vaikuttavia tekijöitä.

## 6 Yhteenveto ja johtopäätökset

Suomessa havaittiin äkillinen narkolepsiatapausten määrän lisääntyminen pandemiarokotettujen lasten ja nuorten keskuudessa vuonna 2010. Syyskuussa 2010 THL:n pääjohtaja nimesi kansallisen narkolepsiatyöryhmän selvittämään pandemiarokottamisen ja narkolepsian välistä yhteyttä. Samalla THL käynnisti immunogeneettisiä ja virologisia tutkimuksia havainnon syvällisemmäksi ymmärtämiseksi. Tekemänsä selvitystyön perusteella Kansallinen narkolepsiatyöryhmä vahvistaa 31.8.2011 antamassaan loppuraportissa tammikuussa julkaisemansa alustavan arvion, että talvella 2009–10 annettu Pandemrix-rokote myötävaikutti Suomessa 4–19-vuotiailla havaittuun narkolepsiatapausten määrän kasvuun.

Takautuvan kohorttitutkimusasetelman avulla rekisteripohjaisen rokotus- ja tautitiedon perusteella kansallinen narkolepsiatyöryhmä toteaa, että Pandemrix-rokote myötävaikutti Suomessa 4-19-vuotiailla havaittuun narkolepsian lisääntymiseen vuonna 2010. Tutkimuksen mukaan rokottamiseen liittynyt lisääntynyt riski oli kuusi narkolepsiatapausta sataa tuhatta rokotettua kohden 4-19-vuotiaiden ikäryhmässä rokotusta seuraavan 8 kuukauden aikana. Pandemrix-rokotuksen saaneilla lapsilla/nuorilla narkolepsian sairastumisriski on 12,7-kertainen rokottamattomiin verrattuna. Alle 4- ja yli 19-vuotiailla, narkolepsian lisääntymistä ei havaittu.

Pandemrix-rokotteeseen liittynyt narkolepsia on kaikissa tutkituissa tapauksissa havaittu sellaisilla henkilöillä, joilla on narkolepsian riskiperimä (HLA DQB1\*0602). Tämän riskiperimän perusteella narkolepsiaa pidetään immuunivälitteisesti syntyvänä sairautena. Noin neljänneksellä Pandemrix-rokotuksen jälkeen narkolepsiaan sairastuneista potilaista on THL:ssa tehdyissä tutkimuksissa havaittu rokotteen AS03-tehosteaineeseen sitoutuvia vasta-aineita. Skvaleenia sisältävien adjuvanttien ei aikaisemmin ole havaittu aikaansaavan vasta-ainemuodostusta. Nyt tehdyn alustavan havainnon merkitykseen tullaan paneutumaan jatkotutkimuksissa.

Virusvasta-ainetutkimukset antoivat myös viitteitä siitä, että vain harva (<10%) narkolepsiaan sairastunut lapsi ja nuori oli sairastunut sikainfluenssainfektiota. Sikainfluenssainfektioilla ei siten näytä olevan merkittävää roolia tai yhteisvaikutusta Pandemrix-rokotteen kanssa narkolepsian synnyssä.

Muista maista vain Ruotsi on epidemiologisen tutkimuksen avulla toistaiseksi vahvistanut pandemiarokottamiseen liittyneen narkolepsiatapausten lisääntymisen. Myös Ruotsissa riski on keskittynyt lapsiin ja nuoriin. Rokottamiseen liittynyt lisäriski oli noin kolme narkolepsiatapausta sataa tuhatta rokotettua kohti. Norjassa ja Ranskassa on myös raportoitu odotettua enemmän narkolepsiatapauksia Pandemrix-rokotetta saaneilla lapsilla ja nuorilla, mutta rokottamattomia koskevan

.....

tiedon puuttuessa yhteyttä rokotteeseen ei voida vielä luotettavasti arvioida. Useita tutkimuksia on käynnissä ilmiön selvittämiseksi maissa, joissa Pandemrixia tai sitä vastaavaa valmistetta Arepanrixia on käytetty suuria määriä.

Kansallisen työryhmän tuottama tieto Suomessa havaitusta narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välisestä yhteydestä oli avainasemassa, kun Euroopan lääkevirasto perehtyi havaintoon ja ohjeisti Pandemrix-rokotteen käyttöä. Euroopan lääkevirasto piti Suomessa ja Ruotsissa tehtyjä epidemiologisia tutkimuksia hyvin suunniteltuina ja katsoi, että tulokset osoittivat yhteyden Pandemrix-rokotteen ja narkolepsian välillä lapsilla ja nuorilla näissä maissa. Euroopan lääkevirasto suosittelee, että alle 20-vuotiaille Pandemrixia käytettäisiin vain, jos kausi-influenssarokotetta ei ole saatavilla ja tarvitaan rokotesuojaa H1N1-virusta vastaan esimerkiksi henkilöillä, joilla on vaara saada influenssan vakava tautimuoto tai siihen liittyviä liitännäissairauksia.

THL:n ylläpitämään rokotusten haittavaikutusrekisteriin oli 25.8.2011 mennessä ilmoitettu 98 Pandemrix-rokotuksen jälkeen ilmennyttä narkolepsiatapausta, joista 76:lla tauti on ilmennyt narkolepsia-katapleksiana. Narkolepsiatapauksista 79 oli rokotettaessa 4–19-vuotiaita. Useimpien oireet olivat alkaneet parin kuukauden kuluessa rokottamisesta.

Vaikka Pandemrix-rokote on lisännyt narkolepsiatapauksia lasten ja nuorten keskuudessa, työryhmä yhtyy Euroopan lääkeviraston arvioon siitä, että rokotteen yleinen hyöty-haittasuhde on edelleen hyödyn puolella.

On ilmeistä, että narkolepsian ja Pandemrix-rokotteen välisen yhteyden ymmärtämiseksi tarvitaan lisätutkimusta, jotta vastaavanlaisilta haitoilta voitaisiin tulevaisuudessa välttyä. Narkolepsian immunogeneettinen, tautimekanismia kartoittava ja taudinkuvan kehittymistä käsittelevä tutkimus jatkuu eri tutkijaryhmissä Suomessa ja muissa maissa.



## 7 Lähdeluettelo

1. Kansallisen narkolepsiatyöryhmän väliraportti <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/f890b9f3-9922-4efe-889b-157fe2e03aa4>. 31.1.2011
2. Läkemedelsverket. The MPA investigates reports of narcolepsy in patients vaccinated with Pandemrix. <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2010/The-MPA-investigates-reports-of-narcolepsy-in-patients-vaccinated-with-Pandemrix/> 16.8.2011.
3. Läkemedelsverket. A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency. <http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/PandemrixRegReport110328.pdf>. 28.3.2011.
4. Läkemedelsverket. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations - Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. [http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinventeringsrapport\\_pandemrix\\_110630pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinventeringsrapport_pandemrix_110630pdf) 30.6.2011.
5. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Vaccins pandémiques grippe A(H1N1) et narcolepsie - Actualisation des données - Communiqué. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Vaccins-pandémiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Actualisation-des-données-Communiqué> 2011.
6. Norwegian Medical Agency release on increased narcolepsy cases in Norway [http://www.slv.no/templates/InterPage\\_83135.aspx](http://www.slv.no/templates/InterPage_83135.aspx). 8.7.2011
7. Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, O'hagan D, Donnelly J, Rappuoli R, Podda A. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. Clin Vaccine Immunol 2006;13:1010-3.
8. EMA. European Medicines Agency recommends restricting use of Pandemrix. Lehdistöiedote [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/07/news\\_detail\\_001312.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsearch=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001312.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsearch=true). 21.7.2011
9. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on Pandemrix and Narcolepsy. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1\\_safety\\_assessing/narcolepsy\\_statement\\_Jul2011/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement_Jul2011/en/index.html). 27.7.2011

---

## **Liite 1. Narkolepsian tapausmäärittelyn kriteerit Brighton collaboration ja European Narcolepsy Network-verkoston mukaan määriteltynä**

Narkolepsia on oireyhtymä, jonka keskeinen ja vallitseva oire on unihäiriö, jolle on luonteenomaista päiväaikainen väsymys ja katapleksia. Narkolepsiaoireiden voimakkuus ilmenee myös unitutkimuksissa. Nukahtamisviivetestissä (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) nukahtamisviive on lyhyt ja normaalista poiketen usein nukahdetaan lyhyellä aikaviiveellä REM-uneen. Tyypillistä narkolepsialle on myös aivojen selkäydinnesteen hypokretiini/oreksiinipitoisuuden alaisuus.

Narkolepsiatapaukset on sovittu luokiteltavaksi kolmeen määrittelytasoon riippuen siitä, minkälaisia oireita ja löydöksiä on osoitettavissa, ja mitä tietoja näistä löydöksistä on käytettävissä.

### **Taso 1.**

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia  
JA

Kriteeri 2: Aivoselkäydinnesteen hypokretiini-1 / oreksiinipitoisuuden puutos

### **Taso 2.**

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia  
JA

Kriteeri 2: Varma katapleksia  
JA

Kriteeri 3: Ensimmäisen tai toisen tason MSLT muutokset

### **Taso 3.**

Kriteeri 1: Pakonomainen päiväaikainen uneliaisuus ja/tai varma katapleksia  
JA

Kriteeri 2: Ensimmäisen tason MSLT muutokset  
JA

Kriteeri 3: muut narkolepsiaa muistuttavien tautien mahdollisuus on poissuljettu.

Lähde: [www.brightoncollaboration.org](http://www.brightoncollaboration.org)

## Liite 2. Taulukko kansallisen narkolepsiatyöryhmän kansainvälisillä foorumeilla esittämistä ja erityisesti viranomaisille toimittamista materiaaleista.

Ajankohta	Esityksen nimi	Kenelle	Kommentti
16.2.2011	The Interim Report of the National Narcolepsy Task Force on the association of Pandemrix vaccination and narcolepsy	Euroopan Tartuntatautiviraston neuvottelukunta (ECDC Advisory Board)	
3.5.2011	Update on the association of Pandemrix and narcolepsy in Finland	Euroopan Tartuntatautiviraston neuvottelukunta (ECDC Advisory Board)	
8.- 10.6.2011	Reported incidence of narcolepsy in children and adolescents after Pandemrix / Arepanrix vaccination	European Society of Pediatric Infectious Diseases kongressi; lasten infektio­lääkärit ja muut lasten infektoita tutkivat	Yhteistyössä Kanadan, Saksan, Islannin, Iso-Britannian, Norjan ja
8.- 10.6.2011	AEFI notifications of narcolepsy/cataplexy among children 5-16 years of age associated with Pandemrix vaccination and A(H1N1) epidemirc in Finland	European Society of Pediatric Infectious Diseases kongressi; lasten infektio­lääkärit ja muut lasten infektoita tutkivat	Ruotsin rokotusten haittaseurannasta vastaavien tutkijoiden / laitosten kanssa
23.6.2011	Association of Pandemrix vaccination and narcolepsy in Finland	Web alustalla toiminut interaktiivinen etäseminaari erityisesti Kansainvälisen Farmakoepidemiologisen seuran jäsenille mutta myös muille kiinnostuneille	
12.7.2011	Update for EMA and national experts on the association of Pandemrix and narcolepsy in Finland	Euroopan lääkelaitoksen EMAn järjestämä asiantuntijakokous	
18.7.2011	Update for EMA CHMP on the association of Pandemrix and narcolepsy in Finland	EMAn Lääkevalmistekomitean CHMP:n kokous	